

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

THÈSE

N°

1284

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Dorin BANCIU

Né le 13 Novembre 1907, à SALISTE (Roumanie)

Pharmacien

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

Licencié ès Sciences

**Contribution à l'étude
fonctionnelle du corps jaune
par le dosage de prégnandiol**

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1939

481

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PRÉSENTÉE PAR

Dorin BANCIU

Né le 13 Novembre 1907, à SALISTE (Roumanie)

Pharmacien

Ancien Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris

Licencié ès Sciences

Contribution à l'étude fonctionnelle du corps jaune par le dosage de prégnandiol

Président : M. TIFFENEAU, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

4939

I. — Professeurs

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie médicale et générale
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie

Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la pra
 Clinique des maladies des en
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique

Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique

Clinique chirurgicale infantile et orthopédie

Clinique thérapeutique médicale

Clinique oto-rhino-laryngologique

Clinique thérapeutique chirurgicale

Clinique propédeutique

Clinique de la Tuberculose

Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte

Clinique de neuro-chirurgie

Clinique cardiologie

Assistance médico-sociale

Professeurs sans chaire

MM.
 ROUVIERE.
 LÉON BINET
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRE
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ADAMI.
MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU
 HARVIER.
 TANON.
 BALHAZARD
 LAIGNEL-
 LAVASTINE
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 Marcel LABBE
 CLERC.
 LEREBoullet
 NOBECOURT.
 H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GREGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
CHEVASSU.
 LEVY-SOLAL
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL
 VILLARET.
 TROISIER
 MATHIEU.
 Clovis VINCENT
 LAUBRY.
N...
 HAZARD.
 HOVELACQUE
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIETY Pathologie médicale.
 FENARD Henri Pathologie médicale.
 BERNARD Et. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.). Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 CHEVALIER Pathologie médicale.
 DOGNON Physique
 FUNCK- Pathologie chirurgicale.
 FEY Urologie.
 GAILLARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.

MM.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES .. Pathologie chirurgicale
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE Guy. Pathologie médicale
 LAVIER Parasitologie.
 LEICNG Pathologie médicale.

MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (M ^{lle} J.)	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-	
DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.

MM.	
PIEDELIEVRE..	Médecine légale
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.
HEITZ-BOYER..	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale
NEVEU-	
LEMAIRE..	Parasitologie.
LE LORIER ...	Obstétrique.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
DONZELOT ...	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR-VAL-	
LERY RADOT..	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale
BROCO	
CADENAT	
GATELLIER	
MOURE	
QUENU	
VELTER	
ECALLE	} Clinique obstétricale
METZGER	

V. — Onagés de sou

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEILL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur TIFFENEAU

Doyen de la Faculté de Médecine

Membre de l'Institut

Membre de l'Académie de Médecine

Pharmacien honoraire des Hôpitaux de Paris

Qui m'a fait la grande faveur de m'accepter dans son laboratoire où j'ai fait mon apprentissage de chimie;

Qui a bien voulu me témoigner une très précieuse bienveillance;

Qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse;

*Hommage de ma plus vive admiration
et de mon infinie reconnaissance.*

INTRODUCTION

L'histoire du corps jaune connaît une fortune toute récente. Considéré pendant longtemps comme une simple cicatrice, suivant la rupture du follicule, le corps jaune est venu prendre place grâce à la biologie expérimentale parmi les glandes à sécrétion interne.

Des théories aussi nombreuses qu'attrayantes s'accordent pour lui attribuer un rôle important dans des états pathologiques fort complexes, tels la dysménorrhée, la stérilité, la métrorragie, l'avortement habituel, etc.

Parallèlement, et même devançant les progrès cliniques, les chimistes, après de remarquables travaux, terminés par la synthèse de la progestérone, ont mis au service de la médecine l'hormone du corps jaune à l'état pur et en quantité suffisante.

La thérapeutique semblait toute tracée. Mais une dernière difficulté persiste : celle de pouvoir apprécier l'activité du corps jaune. Actuellement, nous ne possédons aucun signe clinique ni aucun moyen pour déterminer le taux de l'hormone lutéale dans les humeurs qui puisse nous permettre de juger d'une façon certaine l'état fonctionnel du corps jaune. Sommes-nous donc réduits, en l'absence de ce test, à faire

de la progestérone cristallisée le même usage presque empirique que des extraits et de la poudre de corps jaune ?

Depuis les travaux de VENNING et de ses collaborateurs, un espoir paraît permis. Ces auteurs proposent le dosage de prégnandiol, dérivé d'élimination de la progestérone, comme test du fonctionnement lutéal. Cette méthode, de l'avis même de ses auteurs, a besoin de nombreuses vérifications pour faire sa preuve.

Nous avons pratiqué le dosage du prégnandiol chez toute une série de femmes enceintes ou non, normales ou présentant des troubles pathologiques.

Notre but était, en vérifiant la méthode dans différents cas, de chercher dans quelle mesure elle serait susceptible d'une application clinique courante, ainsi que de fixer des doses et la meilleure époque pour l'analyse.

En même temps, d'après les quantités de prégnandiol trouvées, nous avons voulu apporter une précision aux doses thérapeutiques du corps jaune.

Ce sont ces recherches qui font l'objet du présent travail.

Nous avons constamment mis à contribution la science clinique et les conseils éclairés de M. le Docteur TURPAULT. Nous lui exprimons ici toute notre reconnaissance. Nous remercions également MM. les Docteurs P. WEILL et A. BEAUNE de leur très amical et précieux concours.

CHAPITRE PREMIER

LES MOYENS D'APPRECIATION DE L'ACTIVITE DU CORPS JAUNE AUTRES QUE LE PREGNANDIOL

Il n'est pas dans notre intention de passer en revue la physiologie normale et pathologique du corps jaune qui pourrait se rapporter à ce chapitre. Pour cette étude, nous recommandons particulièrement l'ouvrage français paru il y a quelques mois sous la signature de H. SIMONNET et M. ROBEY [1] et où le lecteur trouvera outre une revue très détaillée du sujet, une riche bibliographie.

Nous nous limitons à donner un court aperçu des méthodes proposées pour juger de l'état fonctionnel du corps jaune et des difficultés qu'elles ont rencontrées.

Il reste définitivement acquis que les actions les plus caractéristiques du corps jaune sont dues à son principe hormonal spécifique : la progestérone. L'existence même des autres hormones lutéiniques spécifiques comme la relaxine, l'hormone mucifiante, est discutée et leur spécificité contestée. Expérimentale-

ment, il a été prouvé que c'est la progestérone qui est responsable de l'action inhibitrice sur l'ovulation, de l'état progestationnel de l'endomètre, de l'inhibition des contractions utérines, du rôle protecteur sur l'œuf pendant la gestation, actions qui ont été successivement proposées comme tests de l'activité du corps jaune.

Parmi celles-ci, la prolifération progestative de l'endomètre ou « dentelle utérine » représente l'action la plus hautement spécifique et constitue actuellement la méthode de dosage qui offre le maximum de garantie. Pour cela, on peut employer indifféremment soit le procédé d'ALLEN et CORNER [2] qui se servent de la lapine adulte accouplée à un mâle et ensuite ovariectomisée, soit celui de CLAUBERG [3] avec une lapine impubère ou ovariectomisée et à laquelle on injecte avant l'essai une dose voulue de folliculine. Ensuite, on lui administre d'une manière déterminée la substance à étudier et sur les coupes histologiques de l'utérus, on recherche la modification progestative de l'endomètre. Cet état se caractérise essentiellement par la présence des épines conjonctivo-vasculaires très découpées dont la muqueuse montre des signes nets d'activité sécrétoire et du glycogène. Pour avoir la valeur exacte de ces dosages biologiques, il faut toujours opérer par comparaison avec un produit étalon (l'étalon international est constitué par la progestérone cristallisée sous forme prismatique à F. = 128,5-129° C. et l'unité internationale

correspond à l'activité d'un milligramme de cet étalon).

Cette méthode qui est couramment employée pour définir l'activité des préparations du corps jaune dont nous nous servons en thérapeutique se heurte en clinique à un obstacle insurmontable. La progestérone se trouve dans les tissus et dans les humeurs de l'organisme en quantité beaucoup trop faible pour la mettre en évidence par une réaction biologique. Malgré les procédés de concentration et purification, les résultats n'ont pas été plus fructueux. A part le corps jaune, où évidemment on trouve la progestérone, environ une unité par 25 gr. de corps jaune de truie [4], les autres résultats sont décevants. Nous citons, pour mémoire, qu'on a pu mettre en évidence d'une façon irrégulière, des traces d'hormone lutéale dans le placenta [5], qu'il a fallu à LÆWE et VOSS [6] 20 litres d'urine de femme durant les 5 derniers jours du cycle menstruel pour obtenir une réaction progestative positive et que dans 500 cc. de sang provenant de femmes gravides BLOCH [7] n'est pas parvenu à mettre la progestérone en évidence.

Dans l'impossibilité d'apprécier par un moyen direct le taux de l'hormone lutéale dans l'organisme, on s'est adressé à des tests indirects tels que les symptômes cliniques ou les signes anatomiques.

Avec juste raison, R. MORICARD écrit : « Rien du point de vue fonctionnel ne peut donner des bases solides au diagnostic d'absence de sécrétion de la progestérone : ni les troubles des règles, ni les dou-

leurs, ni la leucorrhée. Aucun de ces symptômes n'a de valeur étiologique précise » [8].

Il reste donc le test anatomique, la biopsie utérine, qui représente incontestablement une certaine valeur. Normalement, elle doit montrer pendant la phase lutéale du cycle menstruel, un développement progestatif de la muqueuse. Mais il y a des cas où un corps jaune d'activité normale ne se manifeste pas par la transformation gestationnelle de l'endomètre, faute d'une préparation préliminaire suffisante par la folliculine. D'autre part, cette méthode garde surtout un caractère qualitatif et porte en elle les inconvénients de toute biopsie, y compris celui de nécessiter une pratique à répétition. Cependant, elle a, à juste titre, ses défenseurs et M. MORICARD pense : « L'exploration cyto-hormonale ne fournit pas de critères formels. C'est cependant la seule méthode qui apporte quelques bases solides. On pourra penser à une absence de sécrétion de la progestérone quand on trouvera à plusieurs reprises, dans la période pré-menstruelle, un état folliculinique » [8].

Nous ne pouvons mieux finir ce chapitre qu'en citant l'avis averti de MM. SIMONNET et ROBÉY : « Du point de vue clinique, nous sommes relativement désarmés en ce qui concerne l'appréciation de l'activité hormonale du corps jaune tant que la méthode de VENNING (c'est-à-dire le dosage du prégnandiol) n'aura pas fait ses preuves » [1].

CHAPITRE II

LE PREGNANDIOL, SON ORIGINE ET SA SIGNIFICATION

C'est MARRIAN [9] qui, en 1929, isola pour la première fois le prégnandiol à partir d'urine de femme gravide. Le prégnandiol restait dans le résidu insaponifiable après l'isolement de la folliculine, d'où il était extrait grâce à sa solubilité dans l'acétone bouillante. Au point de vue physiologique, il se montra complètement dépourvu d'action.

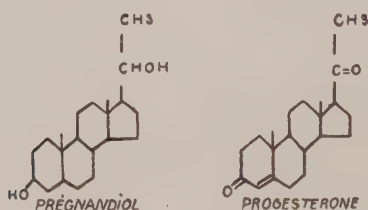
Peu de temps après, BUTENANDT, en partant de la même matière première et par un procédé plus compliqué, sépare un produit qu'il identifie au prégnandiol de MARRIAN [10] et sur lequel il entreprend toute une série de travaux. Dans une première étape, BUTENANDT établit sa structure moléculaire. La parenté de formule de l'hydrocarbure correspondant au prégnandiol, qui est le prégnane, avec l'acide cholalique, lui fait émettre la suggestion que le prégnandiol serait un terme intermédiaire dans la transformation des acides biliaires en folliculine [11].

Dans une seconde étape, BUTENANDT, en partant du

prégnandiol, réalise la synthèse de la progestérone [12]. Ce passage l'incite à suggérer une nouvelle hypothèse, suivant laquelle le prégnandiol ne serait autre chose qu'une forme d'excrétion de l'hormone lutéale.

Le prégnandiol $C_{21}H_{36}O_2$ (prégnane-diol-3-20) est un dialcool saturé qui cristallise en feuillets blancs à $F. = 235^\circ$. Très peu soluble dans l'eau et tous les solvants organiques, suffisamment soluble dans l'acétone et l'alcool chauds pour pouvoir être ensuite précipité [13].

Sa formule développée nous montre son étroite parenté avec la progestérone.



La question de la forme d'élimination du prégnandiol dans l'urine des femmes gravides a été soigneusement étudiée. A la suite des observations qui montrèrent [14 et 15] que les hormones sexuelles se trouvent dans l'urine sous des formes complexes hydrolysables et souvent solubles dans l'alcool butylique, on a pensé que les choses doivent se passer de la même façon pour le prégnandiol. En effet, presque simultanément, ODELL et MARRIAN [16] isolent de l'urine de

femme enceinte un complexe de prégnandiol grâce à l'extraction butylique, tandis que VENNING et BROWN [17] identifient le produit qu'ils viennent d'extraire à l'alcool butylique, comme étant le glycuronate sodique de prégnandiol.

C'est à VENNING et à ses collaborateurs que nous devons les travaux sur l'élimination, le métabolisme et la signification de ce nouveau composé.

Ils montrèrent [18] que le glycuronate sodique de prégnandiol, en dehors de l'urine de gross^{esse}, se trouve, bien qu'en quantité plus petite, dans l'urine de femme pendant la phase lutéale du cycle menstruel. Ce fait suggère l'idée d'une étroite corrélation entre le fonctionnement du corps jaune et l'élimination du prégnandiol, car l'apparition de ce composé dans l'urine coïncide avec la courte existence de l'activité lutéale.

VENNING, après avoir donné une méthode de dosage du glycuronate sodique de prégnandiol dans l'urine [19], apporte la preuve expérimentale de l'hypothèse suivant laquelle le complexe de prégnandiol serait la forme d'élimination de l'hormone lutéale. Il injecte à des femmes supposées dépourvues de corps jaune ou ovariectomisées des quantités connues de progestérone, puis cherche et dose dans l'urine le glycuronate sodique de prégnandiol. Les résultats de ces dosages montrent que, suivant les cas, 12 % à 46 % de la progestérone injectée se retrouve sous forme de complexe prégnandiolique. Il est donc amené à conclure que l'extraction et le dosage pondéral du pré-

gnandiol devraient être un moyen indirect d'apprécier l'hormone lutéale sécrétée par le corps jaune.

En injectant de la progestérone chez des femmes hystérectomisées, VENNING n'a pu mettre en évidence dans les urines aucune élimination de glycuronate sodique de prégnandiol.

A la suite de ces expériences, il représente le métabolisme de la progestérone de la façon suivante [26] : fabriquée par le corps jaune, la progestérone se réduirait au niveau de l'utérus en prégnandiol, lequel arrivé au relais hépatique serait conjugué en dérivé glycuronique qui, à son tour, serait éliminé par le rein sous forme de sel sodique.

Cette conception admet que le prégnandiol représente la quantité de progestérone métabolisée dans l'organisme. Indirectement, ceci nous explique l'impossibilité dans laquelle on se trouve pour identifier la progestérone telle quelle dans l'économie.

Plusieurs auteurs ont pratiqué des dosages de prégnandiol pour vérifier ces interprétations et leur donner une signification clinique en rapport avec le fonctionnement du corps jaune.

VENNING et BROWN [20], après une étude qui porte sur 10 femmes considérées normales, apportent les premières précisions.

L'apparition du glycuronate sodique de prégnandiol dans l'urine suit de 24 à 48 heures le moment supposé de l'ovulation.

Cette excrétion n'est pas spasmodique, mais une fois établie, elle se fait d'une façon continue.

Les quantités éliminées vont en augmentant pour atteindre un maximum puis diminuent pour disparaître complètement. Cette disparition, qui parfois se fait d'une façon brusque, précède de un à trois jours l'apparition des règles suivantes.

La quantité totale excrétée pendant le cycle menstruel est très variable. Dans 9 cas sur 10, elle était comprise entre 15 et 54 mgr., pour le dixième cas, de 3 à 6 mgr.

La durée de l'excrétion est aussi sujette aux variations : de 3 jours dans un cas, elle se maintient entre 6 à 12 jours pour les autres cas étudiés.

La quantité maxima éliminée en 24 heures fut de 8 mgr.

Les observations de STOVER et PRATT [21], BROWN, HENRY et VENNING [22], WILSON, RANDALL et OSTERBERG [23] confirment dans l'ensemble les conclusions ci-dessus et apportent quelques faits nouveaux.

Les cycles peuvent être très normaux, même en présence de petites quantités de prégnandiol.

L'excrétion maxima se ferait entre le huitième et le quatrième jour précédant les règles. A cette période, elle atteint 3 à 4 mgr. par 24 heures. STOVER et PRATT n'ont jamais trouvé de prégnandiol avant le dix-neuvième jour du cycle menstruel normal.

Dans les grossesses, on a trouvé un accroissement de l'élimination du prégnandiol, qui se manifeste dès les premières semaines et augmente graduellement jusqu'à la fin de la grossesse. Dans le troisième trimestre, les quantités par jour seraient comprises en-

tre 16 et 25 mgr., pour STOVER et PRATT entre 20 et 70 mgr. pour BROWN et VENNING.

Dans trois cas de menace d'avortement étudiés, on n'a pas pu mettre en évidence une diminution de prégnandiol excrété [21]. Dans un cas de toxémie de la grossesse, STOVER et PRATT ont trouvé une élimination normale de prégnandiol contrairement aux faits observés par WEIL [24], qui constate une diminution ou même une disparition du prégnandiol dans ces cas-là.

Les observations rapportées par HAMBLEN, ASHLEY et BAPTIST [25] s'écartent notablement des précédentes. Ils insistent à leur tour sur les grosses variations, aussi bien des quantités excrétées, que de la durée des périodes d'excrétion. De plus, la courbe d'élimination de prégnandiol chez les femmes normales ne serait pas toujours continue comme l'avait tracée VENNING, mais elle peut présenter parfois une ou même plusieurs solutions de continuité.

Ces variations, ils les attribuent plutôt aux facteurs qui interviennent dans le métabolisme de la progestérone (utérin, hépatique, rénal) qu'à une déficience du fonctionnement ovarien.

En même temps qu'ils pratiquaient le dosage du prégnandiol, ils faisaient des biopsies utérines. Des vues intéressantes ont été dégagées. Pour pouvoir métaboliser la progestérone, il faut que l'endomètre ait un développement normal. Si, au cours de la phase lutéale on enlève par un curettage l'endomètre, ou on pratique l'hystérectomie, on supprime en même temps l'excrétion du prégnandiol.

Chez une jeune fille de 17 ans, à puberté retardée et hypoplasie utérine, malgré les fortes doses de progestérone injectées, le prégnandiol a été introuvable dans les urines.

Quand on est en présence du prégnandiol, le plus souvent l'endomètre est progestatif, mais il y a des cas où le prégnandiol ne manque pas dans l'urine et l'endomètre garde constamment la structure folliculinaire. Ceci démontre combien il est faux de diagnostiquer comme « alutéales » les métrorragies qui présentent toujours à la biopsie un endomètre folliculaire.

Actuellement, on ignore combien de progestérone doit être métabolisée pour obtenir une réaction progestative. Très probablement il faut d'abord un substratum endométrial suffisant pour modifier la progestérone avant que celle-ci produise la transformation progestative.

CHAPITRE III

METHODE DE DOSAGE DU PREGNANDIOL SOUS FORME DE GLYCURONATE SODIQUE DE PREGNANDIOL DESCRIPTION ET CRITIQUE

Comme tous ceux qui ont étudié jusqu'à présent l'élimination de prégnandiol, nous avons employé la méthode donnée par E. H. VENNING [19]. Nous la reproduisons ici avec tous les détails nécessaires en y ajoutant quelques remarques critiques.

Les urines de 24 heures sont recueillies et on opère sur la totalité ou sur une partie aliquote, suivant la quantité de glycuronate sodique de prégnandiol présumée. Au besoin, elles peuvent être conservées à la glacière pendant 4 jours sans que la teneur en prégnandiol soit modifiée. L'urine est soumise, dans une ampoule à décantation, à une quadruple extraction par l'alcool butylique normal. A la fin, le total d'alcool représente environ le tiers du volume de l'urine mis en œuvre. Quand on opère sur un litre d'urine, les volumes d'alcool employés seront successivement de 200, 75, 50 et 50 cc. L'extrait alcoolique est centrifugé,

le précipité lavé une fois à l'alcool butylique et les liquides réunis évaporés dans un ballon à distiller sous pression réduite jusqu'à siccité. Le résidu est repris par 60 cc. de soude décinormale et le liquide extrait à nouveau 4 fois à l'alcool butylique, respectivement avec 20, 20, 10 et 10 cc. On lave l'alcool butylique deux fois avec 5 cc. d'eau. A ce stade, il doit être incolore. Ceci n'est pas toujours le cas et nous avons souvent vu le liquide légèrement coloré, surtout en présence de pigments biliaires. Il est ensuite centrifugé et l'alcool butylique limpide est évaporé dans un ballon sous pression réduit à siccité. On verse exactement 5 cc. d'eau ; on chauffe au bain-marie vers 50° et on ajoute environ 10 cc. d'acétone. Le résidu se trouvera complètement dissous. Le contenu du ballon est transvasé dans un Erlenmeyer de 125 cc. On lave le ballon à l'acétone et on complète le volume avec de l'acétone pour faire un total de 100 cc. L'Erlenmeyer est abandonné ensuite pendant une nuit dans une glacière entre 5 à 10°. Un précipité blanc se dépose. Il est séparé de l'acétone d'abord par siphonage, puis par centrifugation. On ajoute au tube à centrifugation quelques gouttes d'eau et on chauffe au bain-marie. L'Erlenmeyer est lavé à l'alcool éthylique à 95° chaud et on verse le tout dans le tube à centrifugation pour dissoudre le précipité. La solution alcoolique chaude est filtrée avec aspiration dans un becher taré, évaporé au bain-marie et le résidu pesé. Sa pureté sera jugée par sa couleur et son point de fusion.

Le glycuronate sodique de prégnañdiol fond à 268-271° avec décomposition et émission de gaz. Le précipité contient toujours 10 à 30 % d'impuretés en rapport avec le volume d'urine extrait et la quantité de prégnañdiol contenue. Pour de véritables estimations quantitatives, il est nécessaire de purifier le produit. Pour cela, le précipité obtenu par l'addition d'acétone est redissous dans l'eau et on exécute une nouvelle précipitation à l'acétone. Dans ce cas, il y a toujours une perte fixe du complexe prégnañdiolique. VENNING, qui a calculé cette perte, donne le tableau suivant :

Quand on emploie pour la seconde précipitation 3 cc. d'eau, un précipité final de :

2 à 4 mgr. représente	70 %
5 à 10 —	90 %
10 à 15 —	85 %

de glycuronate sodique de prégnañdiol à l'origine.

Quand on emploie 5 cc. d'eau, un précipité de :

9 à 12 mgr.	75 %
13 à 18 —	82 %
19 à 25 —	85 %
26 à 50 —	87 %

Dans le calcul, il faut donc tenir compte de ces chiffres. Quand les urines contiennent des matières gommeuses, l'extraction présente une certaine difficulté. Le précipité englobe ces matières et reste toujours coloré en brun foncé. Pour récupérer le prégnañdiol qui peut s'y trouver, il faut redissoudre le précipité dans de la soude décinormale et recommen-

cer les extractions à l'alcool butylique à partir du début de l'opération. Le rôle de la soude a été prouvé expérimentalement. Elle rend plus facile l'extraction à l'alcool butylique et diminuerait la solubilité dans l'eau du complexe prégnandiolique. Si l'urine contient du sang, il est impossible d'arriver à un précipité pur, même après deux extractions par la soude. Ceci nous explique pourquoi la méthode est inapplicable au sang.

Le calcul est simple. Une fois le glycuronate sodique de prégnandiol pesé, on remonte à la quantité réelle en tenant compte du tableau ci-dessus. Pour exprimer le résultat en prégnandiol, on multiplie le chiffre trouvé par un facteur qui est le rapport des poids moléculaires du prégnandiol et du glycuronate sodique de prégnandiol, soit facteur
$$\frac{320}{536} = 0,597.$$

Le résultat final doit être calculé par 24 heures.

Nous avons toujours, dans nos dosages, purifié le produit par une seconde précipitation et vérifié son point de fusion. Ceci ne paraît pas être le cas de tous ceux qui ont appliqué cette méthode ou en tout cas ils oublient de le mentionner. Dans ces conditions, évidemment, les résultats ne sont pas du tout les mêmes, ainsi que nous avons pu le constater. Parfois le premier précipité était formé uniquement par des impuretés.

La question la plus délicate du dosage concerne la quantité d'eau utilisée pour les précipitations à l'acé-

tone. Le glycuronate sodique de prégnañdiol étant très soluble dans l'eau, on risque d'en perdre beaucoup, parfois tout, si l'on se trouve en présence de très petites quantités. Nous estimons excessif les 5 cc. d'eau proposés par l'auteur pour la première précipitation, à moins qu'il ne s'agisse d'une urine de grossesse où une forte élimination journalière est prévue. Mais on ne peut réduire à volonté la quantité d'eau sous peine de rendre la purification très difficile. Car c'est l'eau qui, pendant la précipitation du produit, maintient les impuretés en solution. D'après notre expérience, nous croyons que l'emploi de 3 cc. d'eau est plus judicieux.

Pour la seconde précipitation, ce problème a la même importance. Ici du moins, nous avons l'avantage d'estimer approximativement la quantité du produit sur lequel on opère. Mais les chiffres donnés par l'auteur sont encore trop forts. Il n'envisage pas l'emploi d'un volume d'eau au-dessous de 3 cc. Or, si après la première précipitation on isole un produit assez pur qui pèse 1 mgr. 5, en voulant le purifier par une seconde précipitation en présence de 3 cc. d'eau, nous ne retrouvons plus rien. Il faut donc, pour cette seconde précipitation, réduire l'eau en rapport avec l'importance du produit et ne pas hésiter s'il s'agit de très petites quantités de descendre jusqu'à un centimètre cube. Alors, évidemment, le flottement est grand dans le tableau proposé pour les corrections, mais la question capitale qui se pose dans ce cas c'est de pouvoir conclure à la présence ou à l'absence de prégna-

diol. D'ailleurs, le point faible de la méthode est justement le manque de précision pour les doses qui se trouvent aux environs du milligramme. Après plusieurs essais, sur la sensibilité de la méthode, nous rapportons qu'il nous a fallu dissoudre 3 mgr. de glycuronate sodique de prégnandiol dans un litre d'urine qui n'en contenait pas, pour arriver à isoler, avec deux précipitations, un produit pur qui a pu être vérifié par son point de fusion.

CHAPITRE IV

LES RESULTATS DE NOS DOSAGES

Ayant eu l'occasion de participer à une Consultation externe de gynécologie, le problème que nous nous sommes posé était de clinique pratique : essayer de tirer profit dans un but diagnostic de la recherche du prégnandiol.

En possession des données fournies par ceux qui ont suivi l'élimination du prégnandiol durant tout le cycle menstruel, nous avons pensé qu'il serait possible de délimiter une zone très étroite au cours de laquelle le prégnandiol doit être normalement toujours présent. Parmi les faits dégagés de leurs observations, celui-ci nous a paru le plus caractéristique ; car la longueur de la période d'excrétion ainsi que la quantité totale de prégnandiol éliminée durant un cycle présentaient chez des femmes absolument normales, de grosses variations. Excepté HAMBLÉN, avec ses observations portant sur deux femmes seulement, les autres auteurs, se basant sur un grand nombre de cas normaux étudiés, ont établi que l'excrétion de prégnandiol se fait une fois commencée, de façon continue, en augmentant d'abord, pour baisser ensuite

jusqu'à sa disparition. Les plus fortes quantités journalières seraient excrétées environ à la fin du premier tiers de la phase lutéale pour les uns, entre le huitième et le quatrième jour avant les règles prochaines, pour les autres.

Il semble donc légitime de pratiquer, en présence d'un cas clinique, qui attire l'attention, vers un trouble du fonctionnement du corps jaune, un dosage de prégnandiol juste à la période où normalement son élimination se rapproche le plus du maximum.

Les résultats de ces dosages devraient avoir une certaine valeur aussi bien diagnostique que thérapeutique.

Nous nous sommes adressé d'abord à des femmes normales au point de vue du cycle menstruel, pour voir si nos dosages confirmaient ceux qui ont été énoncés antérieurement, puis à d'autres, présentant divers troubles en rapport avec l'activité génitale et dont l'étiologie restait obscure.

I^{re} OBSERVATION

Mlle F., 29 ans, considérée absolument normale. Cycles menstruels de 28 à 31 jours. Durée des règles : 4 à 5 jours. Nous l'avons suivie pendant 5 cycles menstruels.

a) Premier cycle : le dosage a été pratiqué tous les jours, à partir du 15^e jour, jusqu'à l'apparition des règles. Le cycle a été de 30 jours. Le prégnandiol est apparu dans l'urine le 19^e jour et a été excrété d'une façon continue pendant 10 jours. La quantité totale éliminée fut de 27 mgr. Voici les chiffres des dosages :

Jour	Prégnandioli par 24 h. en mgr.	Jour	Prégnandioli par 24 h. en mgr.
15	0	23	3
16	0	24	4,6
17	0	25	2
18	0	27	2,2
19	1,5	28	2,8
20	2,6	29	1,2
21	4	30	0
22	3	31	apparition des règles

Pour les quatre cycles suivants, nous avons pratiqué le dosage une seule fois par cycle en nous plaçant d'après notre supposition, au meilleur moment pour trouver le prégnandioli.

Un jour avant le dosage (e) du 5^e cycle, nous avons administré 10 milligr. de progestérone.

	Durée des cycles	Jours du dosage	Prégnandioli par 24 h. en mgr.
b)	31 jours	23 et 24	4,6
c)	28 —	23	5,4
d)	29 —	22 et 23	4,2
e)	30 —	25	7,8

II° OBSERVATION

Mme V., 25 ans, cycles de 25 a) 25 — 19 et 20 6,5
à 27 jours; un enfant. Légère b) 27 — 19 et 20 4,2
métrite du col.

III° OBSERVATION

Mlle V., 20 ans, cycle de 25 à 25 — 17 et 18 3,8
28 jours. Salpingite chronique.

IV° OBSERVATION

Mlle R., 18 ans, cycles de 18 19 — 13 et 14 7,3
à 20 jours, durée des règles 2 à
4 jours.

	Durée des cycles	Jours du dosage	Prégnandiol par 24 h. en mgr.
V° OBSERVATION			
Mlle S., 25 ans, légère conges- tion permanente des seins, cy- cles de 27 à 29 jours.	a) 28 —	15	0
	b) 29 —	22	7
	c) 28 —	22 et 23	4,8

VI° OBSERVATION				
Mlle S., 32 ans, cycles de 26 à	a) 28	—	17 et 18	0
28 jours, crises douloureuses	b) 26	—	18	4,4
pendant les 10 jours qui précè-	c) 27	—	21	5,8
dent les règles.				

VII° OBSERVATION			
Mme T., 35 ans, cycles de 25 à 29 jours.	25 jours	23 et 24	0

VIII° OBSERVATION			
Mme C., 25 ans, très probablement ovaire droit kystique, douloureux.			
Cycles de 27 à 32 jours. Les menstrues irrégulières et traînantes au moins 8 jours, suivies pendant une dizaine de jours de douleurs. Après le 2° dosage, la malade reçoit 20 mgr. de progestérone. Nette amélioration le mois après, on pratique le 3° dosage.			
a) 32	—	19 et 20	0
b) 30	—	23	traces
c) 30	—	24	7

IX° OBSERVATION			
Mme M., 36 ans, cycles de 25 à 26 jours. Hypoménorrhée. Les règles durent un jour à peine. Frigidité, stérilité. Entre les deux dosages, un traitement à la folliculine n'apporte aucune modification.			
a) 25	—	23	0
b) 26	—	19	0

X° OBSERVATION			
Mme R., 28 ans, cycles de 28 à 30 jours. Hypoménorrhée, durée des règles : 1 à 2 jours et très réduites. Petit utérus, stérilité, douleurs dans les seins 8 à 10 jours avant les règles pendant une seule journée. Deux dosages.			
a) 28	—	25 et 26	0
b) 28	—	22 et 23	0

Durée des cycles	Jours du dosage	Prégnandiol par 24 h. en mgr.
---------------------	--------------------	-------------------------------------

XI° OBSERVATION

Mme R., 37 ans, cycles de 27 à 31 jours. Perd tous les mois un peu de sang environ le 9^e jour après l'arrêt des règles. Un traitement à la progestérone n'a pas d'influence sur l'hémorragie. Durée des règles : 4 à 6 jours.

30 jours	22 et 23	1,2
----------	----------	-----

XII° OBSERVATION

Mme B., 32 ans, règles très réduites et toujours retardées. Après le premier dosage, traitement à l'hormone gonadotrope. 3 jours avant les règles du 2^e cycle, on trouve 225 u. i. de folliculine par 24 heures.

a) 41 —	28 et 29	0
b) 30 —	25	2

XIII° OBSERVATION

Mme P., 35 ans, ovariectomie gauche, douleurs et malaises après les règles, cycles réguliers de 21 jours. Durée des règles : 6 à 7 jours. Le propionate de testostérone supprime temporairement les douleurs.

21 —	16	3,6
------	----	-----

XIV° OBSERVATION

Mme L., 36 ans, depuis 5 mois complètement dérégulée. Importantes métrorragies qui durent jusqu'à 20 jours. Date du dosage difficile à fixer.

26 —	21	0
------	----	---

XV° OBSERVATION

Mlle L., 20 ans. Ménorragies très rebelles depuis sa formation sans étiologie connue.

a) 29 jours	24	0
-------------	----	---

Régulée souvent deux fois par mois, parfois la ménorragie dure tout un mois. A subi de nombreux traitements sans effet. Seule la testostérone à fortes doses arrête temporairement les hémorragies.

a) 54 —	38	0
---------	----	---

Durée des cycles	Jours du dosage	Prégnandiol par 24 h. en mgr.
---------------------	--------------------	-------------------------------------

XVI° OBSERVATION

Mme F., 43 ans. Arrêt des règles depuis 18 mois. La folliculine a provoqué une seule apparition des règles il y a neuf mois. Troubles de la ménopause.

0

XVII° OBSERVATION

Mme D., 36 ans, aménorrhée depuis 3 ans, qu'elle attribue à une chute. Troubles rappelant ceux de la ménopause.

Pregnan-	=	0
diol		
Follicu-	=	500 u. i.
line		par 24 h.

Plusieurs traitements à la folliculine sans résultat, ainsi que l'autohémothérapie. Dosage 3 mois après la dernière injection de folliculine.

FEMMES ENCEINTES

Age de la grossesse au moment du dosage	Prégnan- diol par 24 h.
--	-------------------------------

XVIII° OBSERVATION

Mme B., 32 ans, multipare. Règles supprimées incomplètement depuis 4 mois, diagnostic clinique de grossesse évident, malgré l'ignorance du sujet.

4 mois	18
4 mois 1/2	17

XIX° OBSERVATION

Mme B., 30 ans, primipare, grossesse normale 6 mois.

6 mois	19
--------	----

XX° OBSERVATION

Mme M., 31 ans, grossesse normale, rétrécissement du bassin.

8 mois 1/2	20,7
------------	------

XXI° OBSERVATION

Mme L., 29 ans, primipare, bassin rétréci, épreuve du travail en vue.

8 mois	16,5
--------	------

Durée des cycles	Jours du dosage	Prégnandiols par 24 h. en mgr.
---------------------	--------------------	--------------------------------------

XXII^e OBSERVATION

Mme C., 35 ans, grossesse de 7 mois 1/2, menace d'avortement depuis 3 jours. Antécédents : accouchement prématuré à 7 mois. L'avortement se produit 7 jours après le dosage, malgré l'administration de progestérone.

7 mois 1/2	33,8
------------	------

XXIII^e OBSERVATION

Mme J., 28 ans, il y a 4 ans, à sa première grossesse, a présenté des menaces d'avortement continues, qui l'ont obligée à garder le lit en permanence. Pas de spécificité. Par crainte d'un avortement, sans présenter les symptômes, elle demande à être soignée et on lui fait de la progestérone à raison de 2 mgr. 3 fois par semaine. La première analyse est pratiquée 5 jours après une injection à 2 mois 1/2 (a).

On continue la progestérone 10 mgr. par semaine pendant un mois. 7 jours après la dernière injection, une analyse (b). 8 jours après, sans traitement, une nouvelle analyse (c). La malade ayant repris confiance ne veut plus continuer le traitement. Mais elle vient un mois après avec des symptômes de menace d'avortement qui nécessitent son hospitalisation. On pratique un dosage le jour même (d). Pendant 3 jours, elle reçoit 5 mgr. de progestérone par jour et le 4^e on dose le prégnandiols (e). La malade quitte l'hôpital en parfaite santé. Les 10 jours suivants, elle reçoit 15 mgr. de progestérone et on fait encore un dosage (f). Elle continue en ce moment à recevoir 5 mgr. par semaine et sa grossesse est absolument normale.

a)	
2 mois 1/2	13,6
b)	
3 mois 3/4	17,4
c)	
4 mois	12
d)	
5 mois	0
e)	
5 mois 4 j.	23,7
f)	
5 mois 1/2	36

CHAPITRE V

DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

Si nous regardions d'abord les dosages qui se rapportent aux sept premières observations, portant sur des femmes considérées normales, les résultats paraissent concluants. Ils viennent appuyer ceux de VENNING et de ses collaborateurs, de STOVER et PRATT, qui concernent l'étude de l'élimination journalière de prégnandiol chez 24 femmes normales. Leur nombre est déjà assez considérable pour avoir du poids.

Notre première observation est particulièrement suggestive. Les dosages du premier cycle pratiqués tous les jours montrent que les quantités éliminées s'intègrent sensiblement dans la courbe idéale tracée par VENNING. Vers la partie moyenne de la courbe, quand l'excrétion est la plus forte, les quantités se maintiennent pendant plusieurs jours assez rapprochées. Pendant les trois cycles suivants, nous avons pratiqué un seul dosage par cycle, en nous plaçant le plus possible à la même date. Or les chiffres des trois dosages varient très peu. Cette régularité est rassurante. Elle nous permet de dire qu'une seule analyse

faite à un moment dûment choisi peut avoir en pratique autant de valeur qu'une série d'analyses pratiquées pendant toute la durée de la phase lutéale. Car, comme on l'a déjà mentionné, la quantité totale excrétée, ainsi que la durée de l'élimination, nous fournissent de très médiocres renseignements. Nous accordons donc la plus grande importance à la quantité excrétée aux environs du débit maximum. Ce débit est l'élément le plus constant et qui donne le plus de certitude.

Pour le cinquième cycle, nous avons dosé le prégnandiol 48 heures après l'administration de 10 mgr. de progestérone. La quantité trouvée était nettement supérieure à celle isolée pendant les 4 cycles antérieurs. Ce fait met en évidence l'étroite corrélation qui existe entre la progestérone injectée et le prégnandiol éliminé.

VENNING, le premier, a réussi cette expérience. Après l'administration de fortes doses de progestérone, il a pu isoler une partie réduite, sous forme de prégnandiol. Cette élimination était d'ailleurs très lente. Les autres auteurs ne sont jamais parvenus à reproduire l'expérience. Nous croyons entrevoir l'explication. Ils ont injecté la progestérone à une époque où « il était raisonnablement certain qu'il n'existait pas de ce composé » ; donc, très probablement, tout de suite après les règles. Or, à ce moment, l'endomètre a un développement insuffisant, incapable de métaboliser la progestérone. Nous nous sommes placé, par contre, au milieu de la phase lutéale et à cette période la

moindre dose de progestérone devrait se traduire par une augmentation nette du prégnañdiol excrété.

Nous envisagerons plus loin le cas où la dose de prégnañdiol paraît excessive par rapport à celle de la progestérone injectée.

Dans les autres cas analysés, nous avons fait le dosage en choisissant volontairement des dates différentes. Ceci nous permettait de confirmer la délimitation de la période à forte élimination ainsi que celle où l'élimination est nulle ou insignifiante. D'après ces dosages, et ceci concorde notamment avec les résultats antérieurs, au début et à la fin de la phase lutéale, le prégnañdiol est absent. Au début, pendant au moins 3-4 jours, à la fin pendant 1 à 2 jours. Il faut donc éviter à tout prix de pratiquer le dosage à ces périodes.

L'époque où l'élimination se montre la plus forte est vers les septième, sixième et cinquième jours qui précèdent les règles. Les quantités normales éliminées à cette époque sont en moyenne de 4 à 5 mgr. par 24 heures.

La plus forte dose trouvée est de 7 mgr. 3, presque la même que celle donnée par VENNING, qui est de 8 mgr. Le chiffre le plus petit est de 2 mgr. par jour. Nous discuterons plus loin la valeur de ces chiffres, après avoir passé en revue les résultats des dosages chez les femmes présentant différents troubles pathologiques.

Dans l'observation n° 8, il s'agit très probablement d'un ovaire kystique douloureux, avec des règles traî-

nantes. Comme le dosage a montré l'absence du prégnandiol, nous avons administré de la progestérone. Un mois après ce traitement, les symptômes s'améliorèrent et le dosage montrait une bonne dose de prégnandiol.

Les observations n^{os} 9 et 10 se rapportent à deux femmes hypoménorrhéiques avec une histoire de stérilité. Dans les deux cas, l'analyse n'a pas montré de prégnandiol. Dans un des cas, un traitement antérieur à la folliculine s'est avéré sans effet. Le corps jaune nous paraît trouver son indication et nous allons y recourir.

Dans l'observation n^o 11, il s'agit d'une hémorragie d'ovulation. La quantité de prégnandiol trouvée est minime : 1 mgr. 2, dose qui nous semble à la limite de l'insuffisance lutéale. Incité par l'observation de PREISSECKER [27], qui, dans deux cas d'hémorragies d'ovulation, a obtenu un plein succès avec la progestérone, nous avons institué le même traitement. Mais, dans notre cas, aucune modification favorable n'est apparue.

Dans un cas de cycle très allongé avec hypoménorrhée, n^o 12, le prégnandiol était absent. A la suite d'une série d'injections d'hormone gonadotrope, le cycle est redevenu normal. Le prégnandiol quoiqu'en petite quantité, a fait son apparition et un dosage de folliculine montre une quantité proche de la normale.

Nous avons pratiqué le dosage de prégnandiol chez une femme à la ménopause, n^o 16, qui avait des trou-

bles s'y rattachant. Il s'est montré, comme on s'y attendait d'ailleurs, négatif.

Par contre, chez une ovariectomisée, n° 13, unilatérale, qui présentait des malaises mais des cycles menstruels réguliers, le chiffre trouvé a été normal.

Deux cas de fortes hémorragies génitales sont rapportés, n°s 14 et 15. Il s'agissait de femmes entièrement dérégées et ce fait complique beaucoup la détermination du jour du dosage. Il faut généralement plusieurs essais et un peu de chance pour parvenir juste à l'époque voulue. Nous n'avons pas pu mettre en évidence aucune trace de prégnandiol. Ceci concorde avec la façon de voir d'après laquelle un certain nombre de métrorragies seraient dues à une déficience du corps jaune. Le même fait expliquerait les nombreuses améliorations signalées dans ces cas avec les préparations lutéales.

Une aménorrhéique depuis 3 ans a été étudiée, n° 17. Le prégnandiol était absent. Nous avons dosé aussi la folliculine. Or la folliculine était non seulement normale mais légèrement augmentée. D'ailleurs, un traitement par la folliculine quelques mois auparavant n'a eu aucun effet. Ce cas se rapproche de ceux classés par ZONDECK sous le nom d' « aménorrhée hyperhormonale » et qui sont dus à un excès de folliculine. Il y aurait lieu de traiter ces cas uniquement par le corps jaune.

Il résulte de l'ensemble de ces observations que dans de nombreuses circonstances cliniques, qui attirent l'attention vers une insuffisance ou absence d'activité

lutéale, le dosage de prégnandiol est en mesure d'apporter un important appui au diagnostic.

La manière la plus expéditive pour pratiquer ce dosage est de se placer vers le septième, sixième ou cinquième jour avant la date présumée des prochaines règles. Il faut recueillir toutes les urines de 24 heures ou mieux même de 48 heures. Comme mesure de contrôle, surtout si le chiffre trouvé s'écarte de la normale, il est nécessaire de refaire le dosage pendant le cycle menstruel suivant.

Une question capitale et assez délicate que nous devons résoudre c'est celle des limites au delà desquelles toute excrétion de prégnandiol doit être considérée comme pathologique.

Quand y a-t-il hyperlutéocrinie ? Nous avons vu que la plus grande quantité éliminée en 24 heures par une femme normale était de 8 mgr. Jamais dans les cas pathologiques ce chiffre ne s'est trouvé dépassé. Nous avons trouvé une quantité assez rapprochée (7 mgr. 3) chez une jeune fille mais le raccourcissement du cycle (il était de 19 jours) nous a paru une explication suffisante de cette augmentation du débit. Il serait sans doute intéressant que des cas de kystes du corps jaune puissent être analysés pour avoir quelques données sur l'hypersécrétion de prégnandiol. Jusqu'ici, nous sommes obligés de garder comme chiffre limite supérieur de la normale 8 mgr.

Les cas d'hypolutéocrinie sont beaucoup plus fréquents. Quand on est en présence d'une inactivité lutéale totale, la réponse est nette, l'excrétion de pré-

gnandiol étant supprimée. La difficulté surgit quand on trouve des quantités proches du milligramme. D'abord à cause de la méthode. Nous l'avons déjà dit, cette méthode manque de sensibilité vis-à-vis des très petites doses. Quand on trouve, par exemple, 1 mgr. 2, il nous paraît pour le moment aussi hasardeux de nous prononcer pour une insuffisance lutéale que de l'éliminer. Ici plus que jamais un nouveau dosage s'impose ; pendant le même cycle s'il n'est pas trop tard et évidemment pendant le cycle suivant. Si la quantité reste invariable ou diminue, on a le droit de penser à une hypolutéocrinie. Quand la quantité augmente sensiblement, le cas doit être considéré normal. Donc cette limite inférieure du chiffre normal demande une certaine souplesse. Nous l'établissons provisoirement entre 1 mgr. et 1 mgr. 5 avec la réserve d'un dosage de contrôle. Il faut espérer que des futurs dosages viendront bientôt donner plus de précision à ces chiffres, d'une grande importance clinique.

Un certain nombre de femmes enceintes ont été étudiées. Nous avons pris d'abord 4 cas de grossesses normales et d'âge différent. Les quantités de prégnandiol trouvées sont toujours très élevées par rapport à la phase lutéale du cycle normal. Elles sont comprises entre 16 mgr. 5 et 20 mgr. 7. Ceci confirme d'assez près les chiffres normaux trouvés par STOVER et PRATT et non ceux de VENNING, qui rapporte des quantités allant jusqu'à 80 mgr.

Les quantités augmentent certainement avec l'âge de la grossesse, mais d'après nos dosages les varia-

tions sont tellement fréquentes que la courbe régulière établie par STOVER se trouve constamment en défaut.

Ce qui reste acquis, c'est que l'élimination de prégnandiol s'élève très vite en cas de grossesse. Se rapportant aussi à ce qui a été déjà publié, il faut admettre qu'à partir du deuxième mois de la grossesse, la quantité dépasse largement le maximum excrété pendant le même temps dans un cycle ordinaire. Un diagnostic chimique de la grossesse basé sur le prégnandiol pourrait être envisagé. S'il fallait fixer une limite inférieure d'élimination, pendant la grossesse, nous l'établirons entre 8 et 10 mgr.

Deux cas de menace d'avortement ont été examinés et les résultats permettent des conclusions intéressantes. Les deux femmes ont déjà présenté pour des grossesses antérieures, des menaces d'avortement.

Dans l'observation n° 23, la femme recevait des injections de progestérone dans un but préventif. Des analyses faites pendant ce traitement ont montré des doses de prégnandiol normales ou même légèrement augmentées. Quand l'analyse a été faite quinze jours après la dernière injection de progestérone, la quantité s'est trouvée nettement diminuée. Le traitement a été interrompu et un mois plus tard la malade est venue avec les symptômes de menace d'avortement. A ce moment-là le dosage montre l'absence totale de prégnandiol. L'administration de progestérone fait rapidement disparaître les symptômes et 4 jours après

un nouveau dosage nous donne une quantité respectable de prégnandiol (23 mgr. 7).

Le traitement est continué d'une façon plus intensive qu'au début et la dernière analyse montre la plus forte dose de prégnandiol (36 mgr.).

Cette observation nous paraît avoir une grande portée. Depuis longtemps on a essayé la thérapeutique lutéinique dans les accidents de l'interruption de la grossesse. Beaucoup d'auteurs ont signalé de bons résultats. Ce traitement institué surtout à titre préventif, chez des femmes sujettes à l'avortement habituel, qu'il ait réussi ou non, restait d'une indication très vague. Nous n'avions aucune preuve pour lui attribuer les succès ou lui reprocher les échecs.

STOVER a dosé le prégnandiol chez 3 femmes qui présentaient des symptômes de menace d'avortement. Les quantités trouvées étaient tout à fait normales. Notre cas est le premier où les dosages du prégnandiol pratiqués avant, pendant et après l'accident établissent d'une façon très nette les rapports entre les symptômes et la thérapeutique d'une part, les quantités trouvées d'autre part.

Dans le second cas d'avortement rapporté, n° 22, le prégnandiol trouvé non seulement n'était pas diminué mais représentait un taux très élevé (33 mgr.). La cause de l'avortement doit donc être recherchée ailleurs. Quant à la grosse quantité de progestérone métabolisée on pourrait l'expliquer par une suractivité du corps jaune pour empêcher les contractions

utérines. L'avortement a eu lieu malgré l'administration à titre expérimental de la progestérone.

Il est donc certain qu'il existe des accidents d'interruption de la grossesse dus à l'insuffisance lutéale. Le fait est contrôlable par le dosage du prégnandiol. Ce procédé offre un élément solide pour établir le diagnostic étiologique de l'avortement habituel. Par ailleurs, il permet de ne pas instituer une thérapeutique lutéale d'une manière empirique et intempestive et par là même décevante. Quand le traitement est indiqué les doses administrées devraient être réglées d'après les quantités de prégnandiol excrétées.

Une dernière constatation se dégage de l'ensemble de nos observations. Plusieurs fois, quand nous avons dosé le prégnandiol, après l'administration de la progestérone, les quantités trouvées dépassaient en grandeur celles de l'hormone injectée. Ce résultat apparemment paradoxal doit être interprété. La progestérone est considérée à tort comme ayant une action uniquement de suppléance en abandonnant au compte de l'hormone gonadotrope tout effet d'excitation ovarienne.

Les preuves expérimentales nous obligent d'attribuer à l'hormone lutéale un rôle d'excitation du fonctionnement d'un corps jaune déficient ou inactif. A la lumière de ce fait, on comprend que la thérapeutique lutéinique se trouve en plein flottement et que la discordance est grande entre les différentes doses proposées. Il faut pour la progestérone comme pour les autres hormones, envisager un traitement de sup-

pléance et un autre d'excitation fonctionnelle. Dans le premier cas, nous devons nous conformer aux doses que le corps jaune fabrique normalement, par exemple 3 à 5 mmgr. par jour; dans le second cas 5 à 10 mmgr. par semaine suffisent généralement. Mais à l'heure actuelle, il faut bien le dire, seul le dosage de prégnandiol nous permet de faire la distinction entre les deux cas.

Notre travail est susceptible d'un juste reproche : celui de ne pas avoir dosé en même temps les hormones œstrogènes, les gonadotropes, les androgènes. Malgré de nombreux points obscurs de l'hormonologie sexuelle, la valeur du prégnandiol aurait pris ainsi place dans son cadre naturel.

Le but de notre travail suivant nos moyens, était bien limité. Nous avons voulu apporter une modeste contribution à l'éclaircissement d'un seul point de cet ensemble d'actions si complexe et si passionnant qui régit la vie génitale de la femme.



CONCLUSIONS

Nous avons employé, pour le dosage du prégnandiol, la méthode de VENNING légèrement modifiée en vue d'augmenter sa sensibilité.

Nous apportons de nouvelles preuves à l'appui de la thèse d'après laquelle le prégnandiol doit être considéré comme la forme d'élimination de la progestérone métabolisée.

Nos résultats, qui concernent les femmes normales, gravides ou non, confirment les données antérieures. Avec l'ensemble de ces données, nous avons essayé d'établir le meilleur moment pour le dosage ainsi que les limites de l'excrétion normale du prégnandiol.

Dans les cas pathologiques, qui attirent l'attention vers une origine ovarienne des troubles, le dosage de prégnandiol apporte souvent un précieux élément diagnostique et thérapeutique.

Nous rapportons la première observation très nette qui montre le rôle de la progestérone en cas de menace d'avortement. Les dosages de prégnandiol pratiqués avant, pendant et après les accidents, confirment absolument la pathogénie lutéale des troubles. Nous croyons donc que pour le diagnostic étiologique

de l'avortement habituel, le dosage de prégnañdiol trouve une indication majeure.

Nous montrons que l'administration de la progestérone joue non seulement un rôle de suppléance mais aussi un rôle d'excitation fonctionnelle.

Comme corollaire, les doses employées en thérapeutique, seront totalement différentes suivant les cas envisagés. La distinction entre ces cas, nous pouvons la faire aujourd'hui grâce au dosage du prégnañdiol.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] H. SIMONNET et M. ROBEY. — Le corps jaune, étude biologique, clinique et thérapeutique. (Paris, 1939, Masson et Cie, édit.)
- [2] ALLEN W.-M. et CORNER G.-W. — *Am. J. Physiol.* 1929, **88**, 346.
- [3] CLAUBERG C. — *Klin. Woch.*, 1930, **9**, 1004.
- [4] BOYD E.-M. et ELDEN C.-A. — *Endocrinology*, 1935, **19**, 599.
- [5] ADELER A.-A. et DE FRÉMERY P. et TANSK M. — *Nature*, 1934, **133**, 293.
- [6] LOEWE S. et VOSS E.-G. — *Schweiz. Med. Woch.*, 1934, **64**, 1049.
- [7] BLOCH P.-W. — *Endocrinology*, 1936, **20**, 307.
Rev. Fr. d'Endocr., 1937, **16**, 678.
- [8] R. MORICARD et F. SAULNIER. — *J. Méd. Fr.*, 1934, **4**, 130.
- [9] MARRIAN G.-F. — *Biochem. J.*, 1929, **23**, 1090.
- [10] BUTENANDT A. — *Ber. Chem. Ges.*, **63**, 559, 1930.
- [11] BUTENANDT A., HILDEBRANDT F. et BRUCHER. — *Ber. Chem. Ges.*, 1931, **64**, 2529.
- [12] BUTENANDT A. et SCHMIDT J. — *Ber. Chem. Ges.*, 1934, **67**, 1893.
- [13] *Bibliographie dans* I. SIVIADJAN. — Les vitamines et les hormones. (*Monographies de Chimie Industrielle*, Paris, 1938.)
- [14] ADELER A.-A. — *Nature*, 1934, **133**, 798.

- [15] COHEN S.-L., MARRIAN F.-G., WATSON M. — *Lancet*, 1935, **1**, 674.
- [16] ODELL A.-D. et MARRIAN G.-F. — *Biochem. J.*, 1936, **30**, 1535.
- [17] VENNING E.H. et BROWN J.-S.-L. — *Proc. Soc. Expér. et Méd.*, 1936, **34**, 792.
- [18] VENNING E.-H., HENRY J.-C. et BROWNE J.-S.-L. — *Canad. Med. Ass. J.*, 1937, **36**, 83.
- [19] VENNING E.-M. — *J. Biolog. Chem.*, 1937, **119**, 473.
- [20] VENNING E.-H. et BROWNE J.-S.-L. — *Endocrinology*, 1937, **21**, 711.
- [21] STOVER B.-F. et PRATT J.-P. — *Endocr.*, 1939, **1**, 29.
- [22] BROWNE J.-S.-L., HENRY J.-S. et VENNING E.-M. — *J. Clin. Investig.*, 1937, **16**, 678.
- [23] WILSON R.-B., RANDALL C.-M., OSTERBERG A.-E. — *J. Obst. et Gynéc.*, 1939, **37**, 59.
- [24] WEIL P. — *Sciences*, 1939, **87**, 72.
- [25] HAMBLÉN H.-C., ASLEY C. et BAPTIST M. — *Endocr.*, 1939, **1**, 1.
- [26] VENNING E.-H., BROWNE J.-S.-L. — *Am. J. Physiol.*, 1938, **123**, 209.
- [27] PREISSECKER E. — *Wiener Klin. Woch.*, 1936, **16**, 17.